

Wie sicher sind die heutigen Medikamente?

# Steigerung der erektilen Funktion und kardiovaskuläre Krankheiten

Der Einsatz von Medikamenten zur Steigerung der erektilen Funktion hat seit deren Einführung aufgrund ihres günstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsprofils eine breite Verwendung gefunden. Trotz initialer Bedenken wegen negativen Erfahrungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, bestehen diesbezüglich heute nur noch wenige Einschränkungen. Dieser Artikel stellt eine Übersicht der Effekte der PDE-5 Hemmer auf das kardiovaskuläre System dar und reflektiert den aktuellen Stand zum Einsatz dieser Medikamente bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen



Prof. Dr. med.  
Jean-Paul Schmid  
Bern

**Depuis leur introduction l'utilisation de médicaments pour améliorer la fonction érectile a trouvé un usage large en raison du profil/de l'effet secondaire favorable des agents. Malgré les préoccupations initiales au sujet des effets indésirables chez les patients atteints de maladie coronarienne, il n'y que quelques limitations à cet égard aujourd'hui. Cet article présente un aperçu des effets inhibiteurs de la PDE-5 sur le système cardiovasculaire et reflète l'état actuel de l'utilisation de ces médicaments chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.**

## Assoziation von erektiler Dysfunktion und koronarer Herzkrankheit

Obwohl die sexuelle Funktion im Alter abnimmt, treten Störungen im Sinne einer erektilen Dysfunktion (ED) vor dem 50. Altersjahr in weniger als 10% der gesunden Männer auf. Diabetiker können in diesem Alterssegment hingegen in bis zu 50% betroffen sein (1). Eine ähnlich hohe Prävalenzrate wurde bei Patienten mit angiografisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit berichtet (2). Die ED wird dabei von den Patienten in ca. der Hälfte der Fälle als mäßig oder mittelschwer, zur anderen Hälfte als schwer eingestuft.

Seit längerer Zeit ist die gegenseitige Assoziation zwischen ED und koronarer Herzkrankheit mit denselben vaskulären Risikofaktoren bekannt und die ED gilt heute als potentieller Marker einer

zukünftigen koronaren Herzerkrankung. Sie geht der klinischen Manifestation einer koronaren Herzkrankheit in der Regel 2 bis 5 Jahre voraus (2) und erhöht das Risiko des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse, kardiovaskulärer Todesfälle, Myokardinfarkte und zerebro-vaskulärer Ereignisse um respektive 44%, 19%, 62% und 39% und dies unabhängig von den anderen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (3). Dabei ist der prädiktive Wert der ED bei jungen Patienten besonders hoch, da sie wahrscheinlich Ausdruck einer frühen und aggressiven vaskulären Erkrankung ist (3).

Der gemeinsame pathophysiologische Link ist dabei die endotheliale Dysfunktion, einerseits als vaskuläre Ursache der erektilen Dysfunktion, andererseits als Erstmanifestation des arteriosklerotischen Prozesses.

## Pharmakotherapie der ED mit PDE-5 Hemmern

Alles begann mit der Entdeckung der kardiovaskulären Effekte des Stickstoffmonoxids 1977, im Speziellen dessen Einfluss auf die Relaxation der glatten Muskelzellen, die Aktivierung der löslichen Guanylyl Zyklastase und der Erhöhung der Gewebskonzentration von cGMP (4). Durch seine Wirkung auf die Hydrolyse von cGMP wurde 1991 erstmalig ein PDE-5 Hemmer als potentielle Behandlung der Angina pectoris postuliert. Trotz nachgewiesener positiver Effekte auf die Gefäßrelaxation und Plättchenaggregation konnten in prospektiven Studien jedoch nur marginale klinische Effekte erzielt werden und die PDE-5 Hemmer fanden keine ver-

TAB. 1

	Sildenafil (Viagra®)	Vardenafil (Levitra®)	Tadalafil (Cialis®)
Wirkungseintritt	60 Minuten	30 Minuten	30 Minuten
Halbwertszeit	4 Stunden	<6 Stunden	<36 Stunden
Dosierung	25–50–100 mg/d	5–10–20 mg/d	5–10–20 mg/d
Nebenwirkungen	Kopfschmerzen, Dyspepsie, Veränderungen des Farbensehens, Flushing	Kopfschmerzen, Dyspepsie, Flushing	Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Dyspepsie
Kontraindikationen	Nitrattherapie, Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III-IV		

breitete Anwendung in der koronaren Herzerkrankung (5). Als viel interessanter entpuppte sich der häufig berichtete Nebeneffekt einer Verbesserung der Erektionsfähigkeit, und Sildenafil wurde als erster PDE-5 Hemmer Ende der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zugelassen. Die initialen Berichte über vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse und sogar Todesfälle konnten mittlerweile bei sachgerechter Anwendung nicht bestätigt werden (6).

Heute stehen zur Behandlung der ED drei PDE-5 Inhibitoren zur Verfügung: Sildenafil (Viagra®), Tadalafil (Cialis®), und Vardenafil (Levitra®). Tabelle 1 fasst die pharmakokinetischen Eigenschaften, Nebenwirkungen und Kontraindikationen zusammen.

Bisher hat keine Studie die Überlegenheit eines dieser Wirkstoffe in Bezug auf die klinische Wirkung oder Sicherheit gegenüber einem anderen gezeigt. Trotz einiger anekdotischer Fallberichte, welche die Einnahme von PDE-5 Inhibitoren mit vaskulären Ereignissen assoziieren, zeigten grosse klinische Untersuchungen und Metaanalysen im Vergleich zu Placebo keine erhöhten Myokardinfarkt- oder kardiale Ereignisraten.

### Kardiovaskuläre Effekte der PDE-5 Hemmer

PDE-5 wird in verschiedenen Geweben und Zellen, welche mit dem kardiovaskulären System interagieren, exprimiert. Dazu gehören das arterielle und venöse Gefässsystem, die Pulmonalarterien, die Herz- und peripheren Muskelzellen sowie die Blutplättchen (7). Während einigen Jahren wurde das Herz lediglich als sekundäres Ziel der PDE-5 Hemmer angesehen. Dies vor allem aus 2 Gründen: (1) Sildenafil kann durch seine vasodilatativen Eigenschaften bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung zu einem koronaren „Steal-Phänomen“ und Hypotonie führen; (2) die Expression von PDE-5 ist unter physiologischen Bedingungen relativ klein. Inzwischen haben jedoch verschiedene in-vitro oder Humanstudien eine Vielzahl kardioprotektiver Effekte der PDE-5 Hemmung nachweisen können (8) (Vergleiche Tab. 2). Dazu gehören

Langzeiteffekte der PDE- Hemmer auf das Myokard und das kardiovaskuläre System*	
Klinische Situation	Effekte
Ischämie/ Reperfusionsschäden/ Myokardinfarkt	↓ Myozytennekrose und Apoptose ↓ Infarktgrösse, Myokardfibrose und Remodelling ↓ LV Dysfunktion nach Myokardinfarkt ↓ ventrikuläre Arrhythmien ↑ Blutfluss in myokardialem Ischämiegebiet ↑ Ischämieschwelle bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und erektiler Dysfunktion
Doxorubicin-induzierte Kardiotoxizität	↓ Apoptose und oxidativer Stress ↑ LV-Funktion, Prävention der LV-Dysfunktion
Diastolische Dysfunktion	↑ Diastolische Funktion
RV Hypertrophie durch Drucküberlastung	↑ Myokardiale Kontraktilität
Maladaptives Remodelling	↓ LV-Remodelling, LV-Hypertrophie, Myokardfibrose
Diabetische Kardiomyopathie	↓ LV Volumen ↑ systolische Funktion und Leistungsfähigkeit ↓ Myokardfibrose und Apoptose
Herzinsuffizienz	↑ Herzfrequenzerholung, flussvermittelte Vasodilatation, peak VO <sub>2</sub> , RV- und LV-Funktion, ventilatorische Effizienz (↓ VE/VCO <sub>2</sub> Slope), ↓ systolischer pulmonal-arterieller Druck
* in ausgewählten Tier- oder Human-Studien (modifiziert gemäss Referenz (9))	

ren eine Verminderung von Ischämie-/ Reperfusions-Schäden, eine Limitierung von Infarktgrösse, Myokardfibrose und positive Beeinflussung des Remodellings, Reduktion ventrikulärer Arrhythmien sowie eine Verbesserung der systolischen LV-Funktion bei Kardiomyopathien unterschiedlicher Genese mit entsprechender Verbes-

#### Take-Home Message

Empfehlungen zum Einsatz der PDE-5 Hemmer bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (13)

- ◆ PDE-5 Hemmer sind in der Behandlung der ED bei Patienten mit stabilen kardiovaskulären Erkrankungen wirksam und sicher einsetzbar
- ◆ Medikamente zur Verbesserung der erektilen Funktion sollten nicht eingesetzt werden, falls die körperliche Leistungsfähigkeit durch die kardiovaskuläre Situation in einem Masse eingeschränkt ist, dass sie für die sexuelle Aktivität ungenügend ist
- ◆ Die Sicherheit des Einsatzes von PDE-5 Hemmern bei Patienten mit schwerer Aortenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie ist unklar
- ◆ Bei belastungsinduzierter Myokardischämie (ohne Nitrattherapie), fortgeschrittener Herzinsuffizienz, Blutdruckwerten <90 mmHg und/oder vermindertem zirkulierendem Volumen (CAVE Diuretika) sowie komplexer antihypertensiver Therapie (insbesondere in Kombination mit Alphablockern), sind PDE-5 Hemmer mit besonderer Vorsicht und expliziter Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses einzusetzen
- ◆ PDE-5 Hemmer sind bei Patienten unter Nitrat- oder Nitratderivaten (z. B. Dancor®) strikt kontraindiziert

#### Messages à retenir

Recommandations pour l'utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (13)

- ◆ Les inhibiteurs de la PDE-5 dans le traitement de la dysfonction érectile chez les patients atteints de maladie stable cardiovasculaire sont efficaces et sûrs
- ◆ Les médicaments pour améliorer la fonction érectile ne doivent pas être utilisés si la performance physique est limitée par la situation cardiovasculaire dans une mesure qu'elle est insuffisante pour une activité sexuelle
- ◆ La sécurité de l'utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 est incertaine chez les patients présentant une sténose aortique sévère ou une cardiomyopathie hypertrophique
- ◆ Avec une ischémie du myocarde induite par exercice (sans thérapie de nitrate), une insuffisance cardiaque avancée, une pression artérielle <90 mmHg et/ou volume réduit de circulation (CAVE diurétiques) et un traitement d'hypertension complexe (particulièrement en combinaison avec des alpha-bloquants), les inhibiteurs de la PDE-5 sont à utiliser avec précaution spéciale et une prise en compte explicite du risque/bénéfice
- ◆ Les inhibiteurs de la PDE-5 chez les patients recevant des nitrates ou des dérivés de nitrates (par exemple le Dancor®) sont strictement contre-indiqués

serung der hämodynamischen oder klinischen Leistungsparameter. Positive hämodynamische Effekte auf die pulmonale Zirkulation und rechtsventrikuläre Funktion bei der pulmonalen Hypertonie führten sogar zur Zulassung der PDE-5 Hemmer als „first line“ Therapie bei primären oder sekundären Konnektivitäten mit erhöhtem pulmonal-arteriellem Druck.

Diese Effekte werden vor allem mit den vasoaktiven Wirkungen und Einflüssen auf die Regulation des vaskulären Tonus sowie der Ausschüttung endogener kardioprotektiver Moleküle in Verbindung gesetzt. Aktuell fehlt allerdings noch die klinische Evidenz grosser randomisierter Studien zum Einsatz in weiteren kardiovaskulären Indikationen. Nichtsdestotrotz vermitteln all die positiven Effekte auf das Myokard und das kardiovaskuläre System eine gewisse Sicherheit im Umgang der PDE-5 Hemmer bei kardialen Patienten.

Vardenafil kann als einziges der aktuell zugelassenen PDE-5 Hemmer die QT-Zeit verlängern und ist somit bei Patienten mit bekannt verlängertem QT-Intervall, Torsade-de-Pointes in der Anamnese oder gleichzeitiger Einnahme von QT verlängernden Medikamenten kontraindiziert.

Die PDE-5 Hemmer führen zu einer systemischen Vasodilatation mit milder Reduktion des systolischen (ca. 10 mmHg) und diastolischen (ca. 8 mmHg) Blutdrucks. Diese Blutdrucksenkungen können bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit oder höheren Ausgangswerten grösser sein (10). Trotzdem können die PDE-5 Hemmer in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Medikamenten, mit Ausnahme von Alpha-Blockern, eingesetzt werden (11). Bei letzteren kann die Blutdrucksenkung ausgeprägter ausfallen, sodass hier mit Vorsicht kombiniert werden sollte (12).

Ebenso ist die gleichzeitige Einnahme von Nitraten oder Nitratderivaten sowohl was die kurz- wie auch die langwirksamen Formen betrifft aufgrund der unvorhersehbaren und ausgeprägten Blutdruckabfälle eine absolute Kontraindikation. Bei Patienten mit Thoraxschmerzen oder Myokardinfarkt sollten dementsprechend bis 24 Stunden nach der letzten Einnahme von Sildenafil (Viagra®) oder Vardenafil (Levitra®) oder 48 Stunden nach der letzten Dosis von Tadalafil (Cialis®) keine Nitrate eingesetzt werden. Konsequenterweise muss vor Verabreichung von Nitraten sichergestellt werden, dass der Patient nicht vorgängig PDE-5 Hemmer eingenommen hat.

Obwohl bisherige Meldungen über gravierende Zwischenfälle von PDE-5 Hemmer bei Ausflustraktobstruktion vorliegen, sollte der Einsatz bei Patienten mit einer obstruktiven Kardiopathie oder schweren Aortenstenose wie bei anderen vasodilatativen Medikamenten mit Vorsicht erfolgen.

**Prof. Dr. med. Jean-Paul Schmid**

Tiefenauhospital 3004 Bern

Jean-Paul.Schmid@spitaltiefenau.ch

**+** **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Literatur:**

1. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED, Jr., Rellini AH, Segraves T. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7:1598-1607
2. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, Galli S, Ravagnani PM, Montorsi P. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol.* 2003;44:360-364; discussion 364-365
3. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:99-109
4. Katsuki S, Arnold W, Mittal C, Murad F. Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine. *J Cyclic Nucleotide Res.* 1977;3:23-35
5. Chrysant SG, Chrysant GS. The pleiotropic effects of phosphodiesterase 5 inhibitors on function and safety in patients with cardiovascular disease and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14:644-649
6. Sobel RE, Reynolds RF. Integrating evidence from multiple sources to evaluate post-approval safety: An example of sildenafil citrate and cardiovascular events. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1861-1868
7. Ioakeimidis N, Kostis JB. Pharmacologic therapy for erectile dysfunction and its interaction with the cardiovascular system. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19:53-64
8. Das A, Durrant D, Salloum FN, Xi L, Kukreja RC. Pde5 inhibitors as therapeutics for heart disease, diabetes and cancer. *Pharmacol Ther.* 2015;147:12-21
9. Pofi R, Gianfrilli D, Badagliacca R, Di Dato C, Venneri MA, Giannetta E. Everything you ever wanted to know about phosphodiesterase 5 inhibitors and the heart (but never dared ask): How do they work? *J Endocrinol Invest.* 2015
10. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation.* 2004;110:3149-3155
11. Kloner R. Erectile dysfunction and hypertension. *Int J Impot Res.* 2007;19:296-302
12. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, Pereira A. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol.* 2004;172:1935-1940
13. Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, Foster E, Jaarsma T, Kloner RA, Lange RA, Lindau ST, Maron BJ, Moser DK, Ohman EM, Seftel AD, Stewart WJ, American Heart Association Council on Clinical C, Council on Cardiovascular N, Council on Cardiovascular S, Anesthesia, Council on Quality of C, Outcomes R. Sexual activity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2012;125:1058-1072